

## Novel, high accuracy models for hepatocellular carcinoma prediction based on longitudinal data and cell-free DNA signatures

Rong Fan, Lei Chen, Siru Zhao, et al.

Journal of Hepatology 2023. vol. 79 j 933–944

(doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.039>)

**Background & Aims:** Current hepatocellular carcinoma (HCC) risk scores do not reflect changes in HCC risk resulting from liver disease progression/regression over time. We aimed to develop and validate two novel prediction models using multivariate longitudinal data, with or without cell-free DNA (cfDNA) signatures.

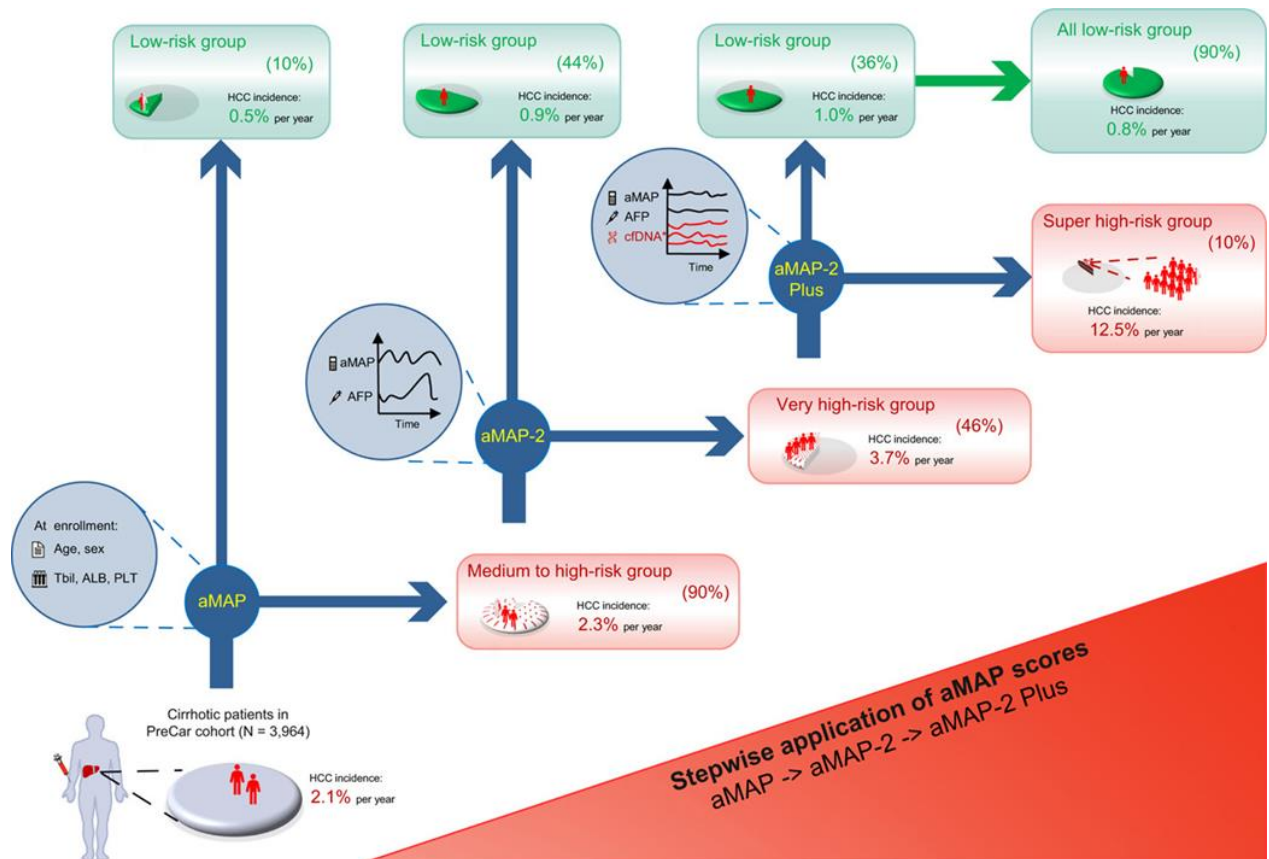
**Methods:** A total of 13,728 patients from two nationwide multicenter prospective observational cohorts, the majority of whom had chronic hepatitis B, were enrolled. aMAP score, as one of the most promising HCC prediction models, was evaluated for each patient. Low-pass whole-genome sequencing was used to derive multi-modal cfDNA fragmentomics features. A longitudinal discriminant analysis algorithm was used to model longitudinal profiles of patient biomarkers and estimate the risk of HCC development.

**Results:** We developed and externally validated two novel HCC prediction models with a greater accuracy, termed aMAP-2 and aMAP-2 Plus scores. The aMAP-2 score, calculated with longitudinal data on the aMAP score and alpha-fetoprotein values during an up to 8-year follow-up, performed superbly in the training and external validation cohorts (AUC 0.83–0.84). The aMAP-2 score showed further improvement and accurately divided aMAP-defined high-risk patients into two groups with 5-year cumulative HCC incidences of 23.4% and 4.1%, respectively ( $p = 0.0065$ ). The aMAP-2 Plus score, which incorporates cfDNA signatures (nucleosome, fragment and motif scores), optimized the prediction of HCC development, especially for patients with cirrhosis (AUC 0.85–0.89). Importantly, the stepwise approach (aMAP → aMAP-2 → aMAP-2 Plus) stratified patients with cirrhosis into two groups, comprising 90% and 10% of the cohort, with an annual HCC incidence of 0.8% and 12.5%, respectively ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions:** aMAP-2 and aMAP-2 Plus scores are highly accurate in predicting HCC. The stepwise application of aMAP scores provides an improved enrichment strategy, identifying patients at a high risk of HCC, which could effectively guide individualized HCC surveillance.

**Σχόλιο:** Η παρούσα μελέτη επιδιώκει να παρουσιάσει δύο νέες αξιόπιστες διαγνωστικές δοκιμασίες για την έγκαιρη διάγνωση του ΗΚΚ με τη χρήση του ήδη υπάρχοντος aMAP score σε συνδυασμό με την aFP, με (aMAP-2 plus) ή χωρίς (aMAP-2) τη χρήση δεδομένων cell-free DNA. Αν και η μελέτη εμφανίζει σημαντικούς περιορισμούς (αναδρομική μελέτη μόνο σε ασιατικές κοορτές, που πάσχουν κυρίως από HBV) φαίνεται ότι καταλήγει σε πολύ σημαντικά αποτελέσματα. Αφενός, είναι η πρώτη μελέτη που χρησιμοποιεί το συνδυασμό των συνηθισμένων εργαστηριακών εξετάσεων με το cell-free DNA, ενώ βάσει του αλγορίθμου, που χρησιμοποιήθηκε, δίνει τη δυνατότητα της δυναμικής αξιολόγησης του κινδύνου εμφάνισης ΗΚΚ ανάλογα με την πρόοδο της χρόνιας ηπατικής νόσου. Το aMAP-2 φαίνεται ότι έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από το aMAP score και δίνει τη δυνατότητα υποσταδιοποίησης των ασθενών υψηλού κινδύνου βάσει του aMAP σε δύο διακριτές ομάδες, η μία με υψηλότερο και η άλλη με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ. Το aMAP-2 plus score χρησιμοποιείται σε κίρρωτικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο βάσει του aMAP και ακολούθως του aMAP-2 score έτσι, ώστε να διακρίνει δύο ομάδες ασθενών με εντελώς διαφορετική συχνότητα εμφάνισης ΗΚΚ (12.5% κατ' έτος στο 10% των ασθενών, 0.8% στο 90% των ασθενών). Συνεπώς, εκτός του ότι τα διαγνωστικά αυτά scores έχουν υψηλή

διαγνωστική ακρίβεια για την ανίχνευση του ΗΚΚ από μόνα τους, θα ήταν δόκιμη η διαδοχική χρήση τους (aMAP-2 σε ασθενείς υψηλού κινδύνου βάσει aMAP, αλλά και aMAP-2 plus σε ασθενείς υψηλού κινδύνου βάσει aMAP-2) έτσι, ώστε να μπορεί να ανιχνευθεί μία ομάδα κίρρωτικών ασθενών, που αποτελεί ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΗΚΚ και στην οποία ίσως θα είχε νόημα πιο εντατική επιτήρηση ΗΚΚ με μεθόδους όπως CT και MRI (αντί του υπερήχου) για την πρωιμότερη διάγνωση, η οποία μάλιστα θα μπορούσε να γίνει κατά μέσο όρο 3.4 μήνες νωρίτερα.



Πάντζιος Σπυρίδων  
Ειδικευόμενος Εσωτερικής Παθολογίας  
Α' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική – Ηπατογαστρεντερολογική Μονάδα  
Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς « Οι Άγιοι Ανάργυροι »